TEMA 6. LOS ACIDOS NUCLEICOS.

1. Introducción.

* Son biomoléculas compuestas por C, H, O, N y P y con peso molecular muy elevado (106 – 109 ) .
* También se definen como polímeros formados por la unión de subunidades llamadas nucleótidos.
* Según su composición se distinguen dos tipos: el ADN y el ARN.
* En todos los seres vivos coexisten ambos tipos. Los virus, en cambio, poseen sólo uno.
* El ADN es el portador de los caracteres hereditarios, almacena la información genética de los organismos y regula la actividad celular.
* Las funciones de los distintos tipos de ARN están relacionadas con la expresión de la información genética pues todos intervienen en la síntesis de proteínas.
* Los genes son secuencias de nucleótidos de ADN que determinan qué tipos de proteínas elaborarán las células.
* Este proceso se lleva a cabo en dos fases: síntesis del ARNm para copiar la información contenida en el ADN (transcripción) y formación de la proteína en los ribosomas (traducción).

Transcripción Traducción

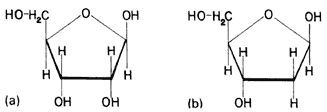
ADN ARNm Proteína

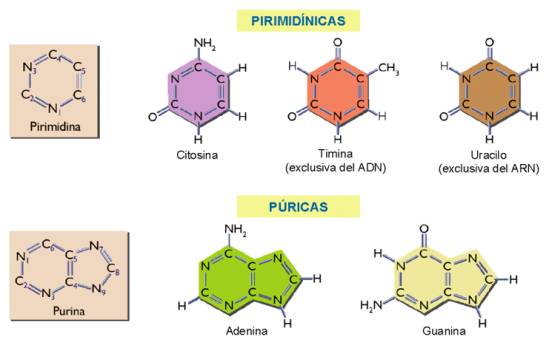
ARNr , ARNt

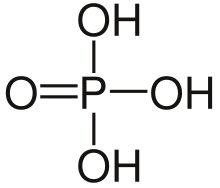
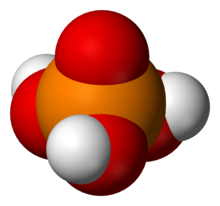
* En las células eucariotas la mayor parte del ADN se encuentra en el núcleo pero también lo encontramos en mitocondrias y cloroplastos.
* El ARN se encuentra principalmente en el citoplasma aunque también aparece en el núcleo, donde se sintetiza, en mitocondrias y en cloroplastos.
* En células procariotas tanto el ADN como el ARN se encuentran en el protoplasma celular.

1. Los nucleótidos.

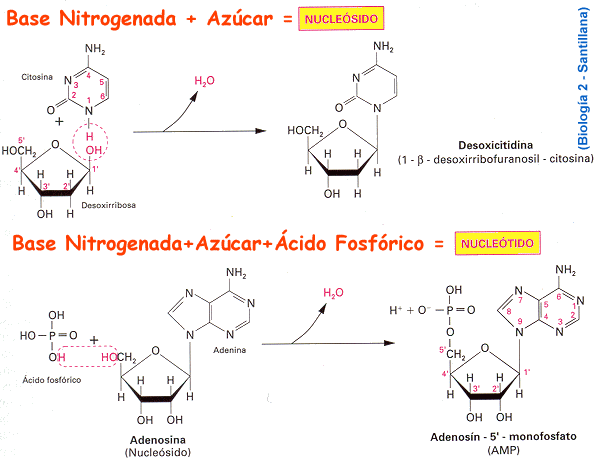
* Son los monómeros estructurales de los ácidos nucleicos y están formados por una pentosa, una base nitrogenada y un ácido fosfórico.
* La pentosa puede ser la β-D-ribofuranosa o su derivada la β-D-2´- desoxirribofuranosa. Ambas poseen estructura cíclica y se forman por un enlace hemiacetal intramolecular.
* Las bases nitrogenadas son compuestos heterocíclicos que contienen carbono y nitrógeno y pueden ser de dos tipos:
  1. Púricas. Derivadas de la purina. Son adenina (A) y guanina (G).
  2. Pirimidínicas. Derivadas de la pirimidina. Son citosina (C), timina (T) y uracilo (U).
* El ácido fosfórico, H3PO4, es un compuesto inorgánico y aparece como ión fosfato, PO43-.





* La unión entre la pentosa y la base nitrogenada tiene lugar mediante un enlace N-glucosídico que libera una molécula de agua y forma un compuesto llamado nucleósido.
* Tal unión se lleva a cabo entre el C 1´ de la pentosa y el N que ocupa la posición 1 en las bases pirimidínicas o la 9 en las púricas.
* Los nucleótidos se forman cuando se esterifica el –OH de la posición 5´de la pentosa de un nucleósido con el ácido fosfórico, desprendiéndose otra molécula de agua.



* En el ADN la pentosa es desoxirribosa y no hay uracilo. En el ARN la pentosa es ribosa y no hay timina.
* Existen por tanto dos tipos de nucleótidos: ribonucleótidos y desoxirribonucleótidos.
* Para unirse dos nucleótidos entre sí lo hacen mediante un enlace fosfodiester y el fosfato de uno de ellos se une al -OH del carbono en posición 3´ del siguiente.
* Así se forman cadenas de nucleótidos en la que se diferencian dos extremos 5´ con fosfato libre y 3´con grupo hidroxilo.

Ejercicio: Formación de un dinucleótido.

* A veces un nucleótido puede unirse a más de un grupo fosfato, así ocurre en los de transferencia energética como el ATP, o a un mismo fosfato mediante dos uniones, tal es el caso del AMPc.
* Los nucleósidos y sus nucleótidos correspondientes se nombran como a parece a continuación.

Nucleósidos Nucleótidos

Adenosina Adenosín monofosfato (AMP)

Desoxiadenosina Desoxiadenosín monofosfato (dAMP)

Guanosina Guanosín monofosfato (GMP)

Desoxiguanosina Desoxiguanosín monofosfato (dGMP)

Citidina Citidín monofosfato (CMP)

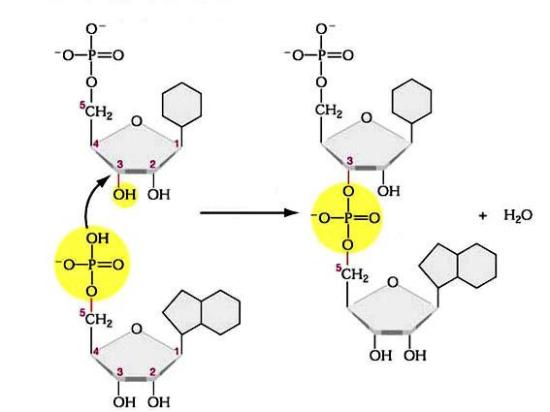
Desoxicitidina Desoxicitidín monofosfato (dCMP)

Desoxitimidina Desoxitimidín monofosfato (dTMP)

Uridina Uridín monofosfato (UMP)

Base nitrogenada + Pentosa = Nucleósido

Nucleósido + Fosfato = Nucleótido

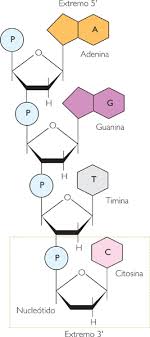
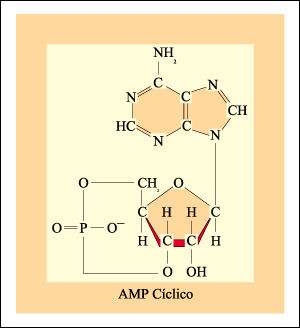


Además existen nucleótidos de gran importancia biológica que no forman parte de los ácidos nucleicos, como:

- El sistema ATP/ADP, núcleo esencial en las transferencias energéticas en las células.

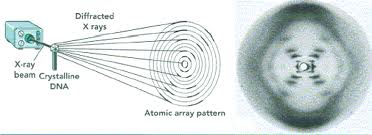
- El NADH, NADPH y el FAD, coenzimas formados por moléculas derivadas de nucleótidos, esenciales en los procesos catabólicos y anabólicos por intervenir en reacciones de oxido-reducción. Pueden encontrarse en forma oxidada *(NAD+, NADP+, FAD)* o reducida (*NADH, NADPH* , *FADH2*).

- El AMP cíclico, mensajero químico que trasmite las instrucciones de las hormonas que interaccionan con la membrana plasmática hasta el citoplasma y el núcleo.

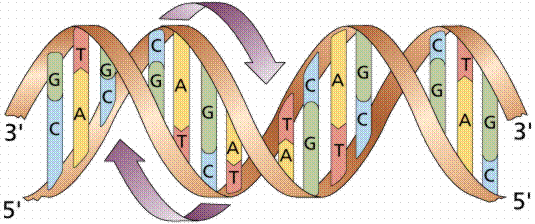
1. El ADN.

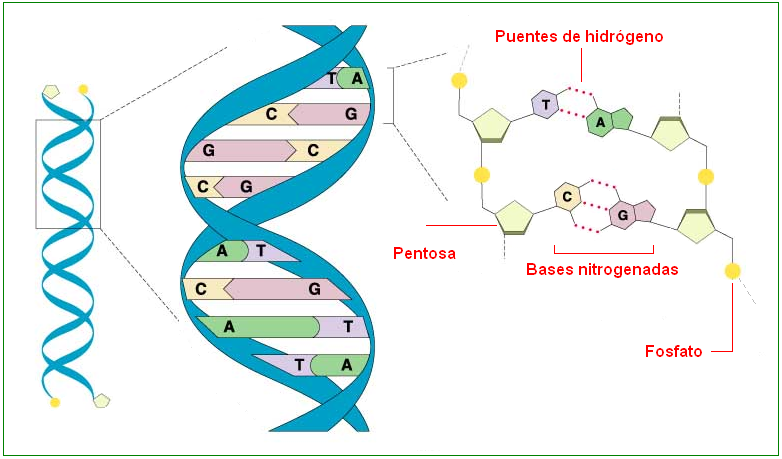
* Está formado por la polimerización de desoxirribonucleótidos 5´ monofosfato de A, G, C y T.
* Es una molécula lineal y bicatenaria que posee distintos niveles de complejidad: estructura primaria, estructura secundaria y una vez asociado a proteínas nucleares y adoptando cierto grado de empaquetamiento, estructura terciaria.
* La estructura primaria está constituida por una sola cadena de nucleótidos unidos entre sí por enlaces fosfodiester. Tal cadena presenta un extremo 5´ unido a un fosfato y un extremo 3´unido a un grupo hidroxilo.
* La diferencia entre dos cadenas está en el número, tipos y disposición de los nucleótidos que la forman, es decir en la secuencia de sus bases nitrogenadas.
  1. La doble hélice.
* La estructura secundaria del ADN fue determinada en 1953 por Watson y Crick. Estos científicos utilizaron los datos aportados por otros investigadores:
* Franklin y Wilkins. Mediante difracción de rayos-X en fibras de ADN determinaron que la molécula de ADN era larga y rígida y que había estructuras que se repetían cada 0,34 y 3,4 nm.

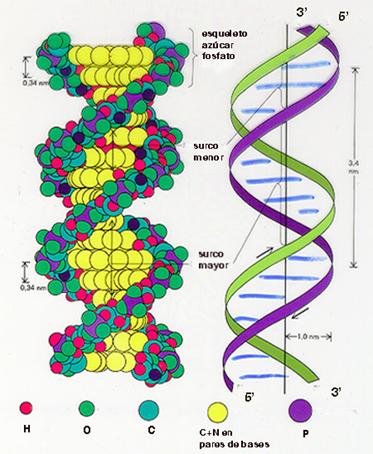


* Chargaff. Mediante análisis químico determinó que en una misma especie:
  1. El contenido en bases púricas es igual al de bases pirimidínicas.
  2. La proporción de adenina es igual a la de timina.
  3. La proporción de guanina es igual a la de citosina.

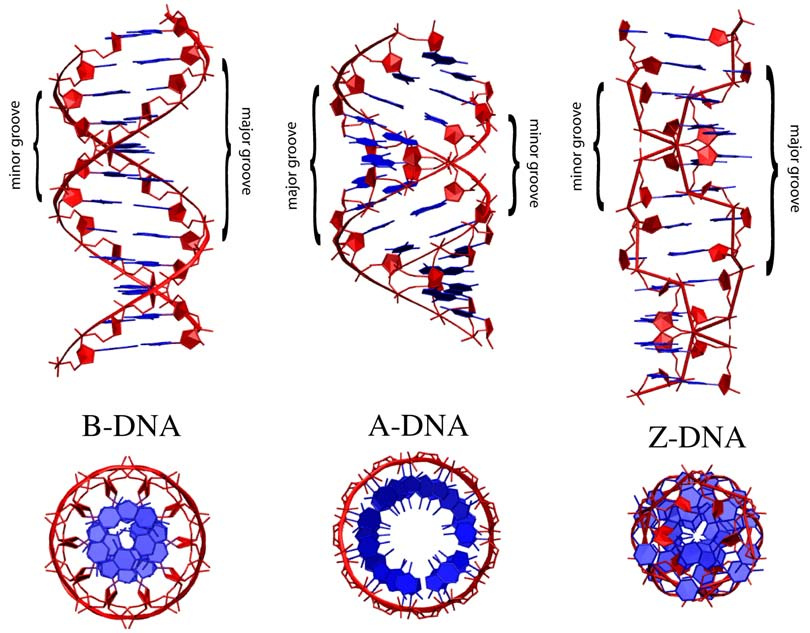
* Watson y Crick propusieron un modelo compatible con estos datos y que permitía comprender el mecanismo de transmisión de la información genética.
* Sus características son las siguientes:
* El ADN se forma de dos cadenas enrolladas alrededor de un eje imaginario formando una doble hélice.
* La hélice es dextrógira y tiene 2 nm de espesor.
* Las bases nitrogenadas se disponen hacia el interior de la hélice siendo sus planos paralelos entre sí y perpendiculares al eje (como en una escalera de caracol).
* Las cadenas son complementarias y las bases de ambas se disponen enfrentadas, manteniéndose unidas mediante puentes de hidrógeno. Tal complementariedad sólo es posible entre A y T, que forman dos enlaces de hidrógeno entre sí, y entre G y C que forma tres de estos enlaces.
* Las cadenas son antiparalelas, es decir sus extremos son opuestos, si una comienza por el extremo 5´, la otra lo hará por el 3´.
* En cada vuelta de hélice hay diez pares de nucleótidos y su longitud es de 3,4 nm distinguiéndose un surco mayor y un surco menor.
* Cada pareja de nucleótidos está a 0,34 nm de la siguiente.





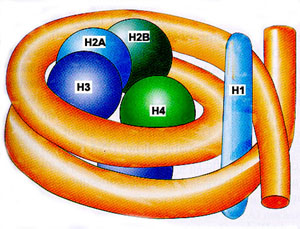


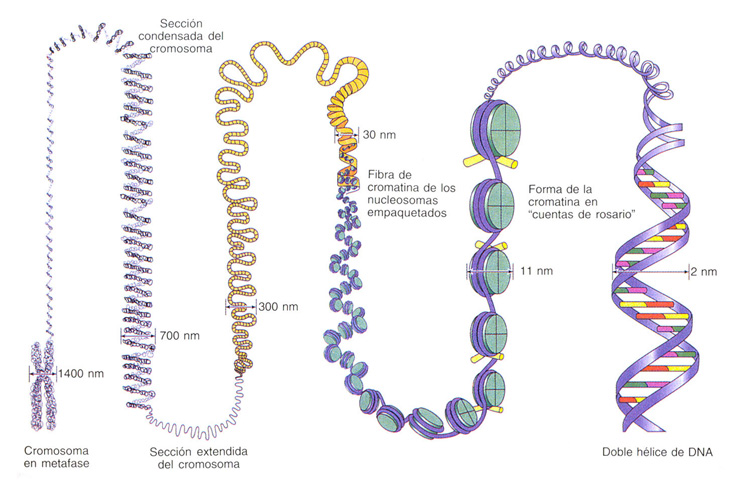
* El modelo descrito por Watson y Crick se denomina helice B y durante los 25 años siguientes a su publicación se consideró la única estructura posible.
* Posteriormente y realizando estudios sobre fibras de ADN se encontraron otras dos:
  1. Helice A.
* Es estable cuando la humedad es menor.
* Los planos de las bases apareadas no se disponen perpendiculares al eje de la hélice sino inclinados.
* Dicho eje no pasa por el centro de tales planos tal como ocurre en la hélice B.
  1. Hélice Z.
* Descubierta al estudiar ADN cristalizado sintético.
* El enrollamiento es discontinuo con aspecto en zig-zag.
* La hélice es levógira.
* Parece presentar determinadas secuencias repetitivas que propician esta disposición.
* Podrían suponer señales de reconocimiento en los procesos de transcripción y replicación.
* En este caso la secuencia no sólo contine una información sino que controla su propia expresión.



* 1. Los niveles de condensación.
* Supone un nivel estructural semejante a la estructura terciaria de las proteinas que resuelve una cuestión de espacio molecular.
* Tanto en el citoplasma de las células procariotas como en el núcleo de las eucariotas se plantea el mismo problema: ¿cómo almacenar grandes cantidades de ADN en un volumen reducido permitiendo que la información que contiene sea accesible?
* Para solucionar esto el ADN adopta distintos grados de empaquetamiento en las distintas fases del ciclo celular.
* En procariotas, mitocondrias y cloroplastos el ADN se asocia a un pequeño número de proteínas que mantienen su empaquetamiento en la región del nucleoide.
* En eucariotas resulta más complejo pues se ha de incluir más de un metro de ADN en un núcleo de apenas 10 µm de diámetro.
* La compactación es la siguiente:
* El ADN posee carga negativa y se asocia con proteínas de carga positiva llamadas histonas formando nucleosomas.
* Un nucleosoma está formado por:
  1. Ocho moléculas de cuatro tipos distintos de histonas, que forman un octámero (2 H2a, 2 H2b, 2 H3 y 2 H4).
  2. Un fragmento de doble helice que da 1,75 vueltas alrededor de este complejo proteico.
  3. Una molécula de histona H1 a la que se asocia la fibra al inicio y final de su giro completando así dos vueltas (166 pares de nucleótidos).

* Entre dos nucleosomas hay un fragmento de ADN llamado linker o ligador. Esta estructura se conoce como collar de perlas o fibra de 10 nm.
* En las fibras de cromatina el collar de perlas se dispone helicoidalmente formando una estructura más empaquetada llamada solenoide o fibra de 30 nm. Su empaquetamiento es 40 veces superior al de la doble helice.
* Esta fibra se pliega formando bucles o asas radiales de 300 nm las cuales a su vez forman rosetones y espirales que generan las cromátidas de los cromosomas con unos 700 nm de grosor.
* La compactación es ahora 10.000 veces mayor que en la fibra de ADN desnudo y el grosor de un cromosoma de 1.400 nm.

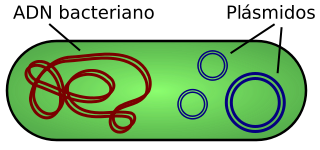
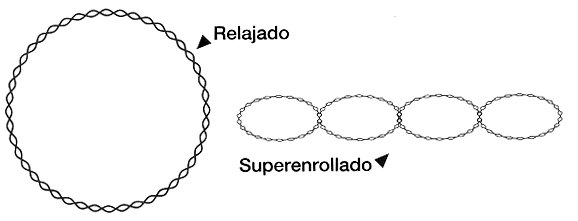




* 1. La desnaturalización del ADN.
* La estabilidad de la doble hélice se debe a los puentes de hidrógeno que mantienen las dos cadenas.
* Si la temperatura aumenta (70-90 ºC) y alcanza un valor llamado punto de fusión del ADN, se produce una agitación térmica en la molécula capaz de separar las dos hebras rompiendo los puentes de hidrógeno pero no los enlaces fosfodiester.
* Este proceso se denomina desnaturalización y es un fenómeno reversible, ya que si se deja enfriar lentamente la disolución, el ADN recupera su forma inicial de doble hélice (renaturalización).
* Esta capacidad de poder separar las dos cadenas del ADN es lo que permite realizar pruebas de hibridación entre moléculas de ADN diferentes, aplicación muy importante para establecer el grado de parentesco entre especies o para identificar judicialmente a una persona.
* Si se produce un enfriamiento rápido no se produce la renaturalización del ADN ya que las dos cadenas se pliegan independientemente, con segmentos duplohelicoidales intracatenarios.
* La desnaturalización también se produce al someter el ADN a pH extremos o a la acción de determinados agentes químicos, como la urea.

1. 4. Otros tipos de ADN.

* El ADN bacteriano es circular y se forma por una sola molécula bicatenaria superenrollada sobre sí misma. Además pueden tener plásmidos con información genética adicional.



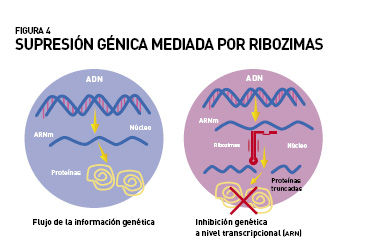
## En las mitocondrias y en los cloroplastos hay de 4 a 80 copias de una molécula de ADN bicatenario cerrado similar al ADN bacteriano.

## Los virus son los únicos “organismos” que no poseen los dos tipos de ácidos nucleicos (tienen ADN o ARN, pero no los dos). Su ADN puede ser monocatenario lineal, monocatenario circular, bicatenario lineal o bicatenario circular.

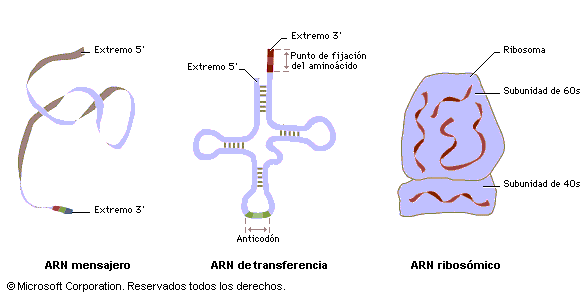
## Recordemos que los virus no pueden ser considerados seres vivos pues no se forman de células y no pueden realizar por si mismos las funciones vitales. Nos cuestionamos por tanto designarlos como organismos y empleamos mejor el término partículas infectivas.

1. El ARN.

* El ácido ribonucleico es un polinucleótido formado por ribonucleótidos de adenina, guanina, citosina y uracilo unidos por enlaces fosfodiéster.
* Excepto en el caso de algunos virus, las moléculas de ARN son monocatenarias, pero pueden poseer zonas con estructuras de doble hélice, que forman lazos o bucles, como consecuencia del apareamiento entre secuencias de bases complementarias dentro de la misma cadena.
* Las moléculas de ARN se forman, tomando como molde y por complementariedad de bases una cadena de ADN, mediante un proceso llamado transcripción.
* Algunas moléculas de ARN, conocidas con el nombre de ribozimas, tienen propiedades catalíticas así ocurre con algunas moléculas de ARNr que tienen capacidad para formar nuevos enlaces peptídicos.
* Las ribozimas son pues moléculas de ARN que pueden almacenar información y catalizar reacciones químicas específicas.
* Algunas favorecen la producción de cortes en el ARNm impidiendo la síntesis de la proteína y por tanto la expresión del gen.

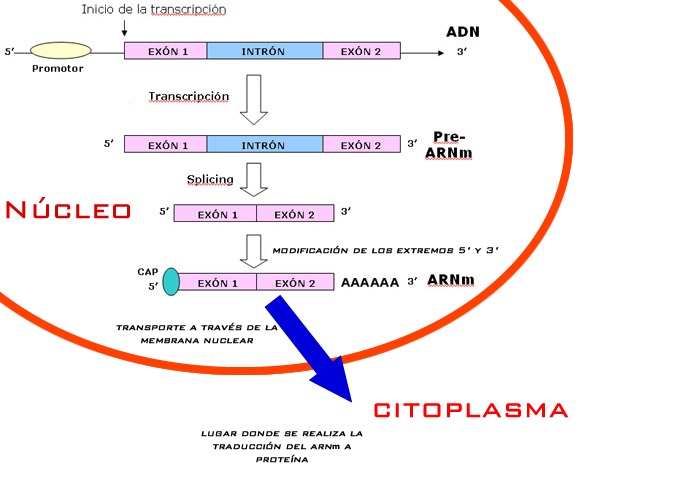


* Una molécula capaz de catalizar su propia síntesis debió de jugar un papel fundamental en los orígenes de la vida. Las primeras células debieron tener ARN como material genético.
* El ADN aparecería más tarde y dada su mayor estabilidad para almacenar cantidades mayores de información fue seleccionado para desempeñar la función genética principal.
* Las funciones que actualmente todos los tipos de ARN desempeñan en las células están directamente relacionadas con la expresión de la información genética.



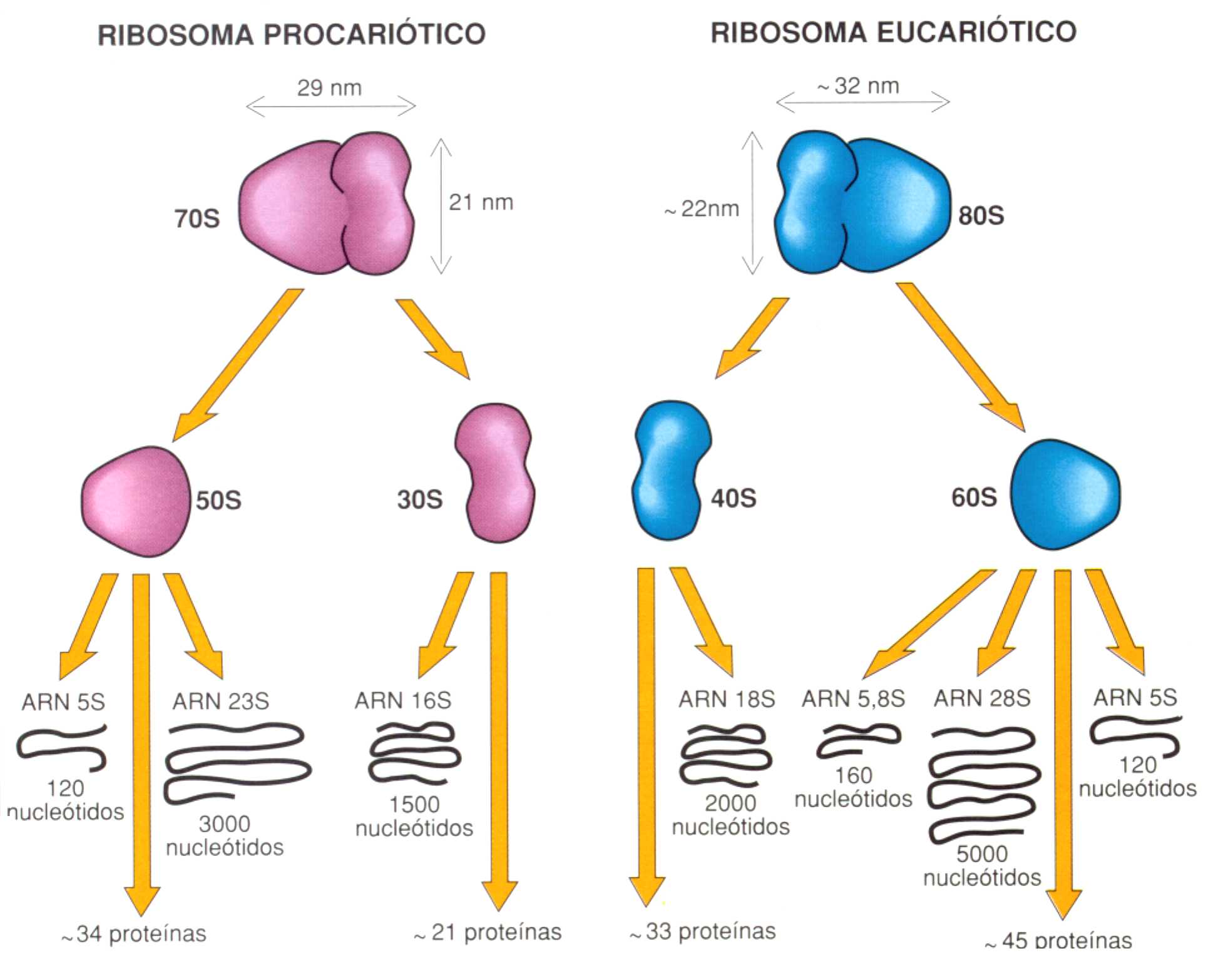
4.1.El ARN mensajero. ARNm.

* Representa del 3 al 10% del total de ARN de la célula. Pm 200.000 (unos 5.000 nucleótidos).
* Forma cadenas cortas y lineales.
* Se sintetiza a partir del ADN, siendo su secuencia de bases complementaria a la de un fragmento de una de las hebras de ADN, y posteriormente se dirige a los ribosomas para proporcionar la información necesaria para la síntesis proteica.
* Una célula produce tantos ARNm diferentes como proteínas necesita fabricar.
* Su vida media es muy corta: algunos minutos en las células procariotas, y entre unas pocas horas y algunos días en las eucariotas, degradándose tras ser utilizado.
* En eucariotas el ARNm es modificado antes de salir del núcleo en un proceso llamado maduración en el cuál ocurre lo siguiente:
  1. Adición en el extremo 5' una especie de "caperuza" formada por un residuo de metil-guanosina unida al grupo trifosfato (metil GTP).
  2. Síntesis en el extremo 3' de una "cola" formada por un fragmento de unos 200 nucleótidos de adenina denominada poli A.
  3. Eliminación de intrones o secuencias que no contienen información para la síntesis proteica.
* En los genes de eucariotas la información genética aparece fragmentada, con secuencias informativas o exones y secuencias intercaladas que no contienen información válida llamadas intrones.



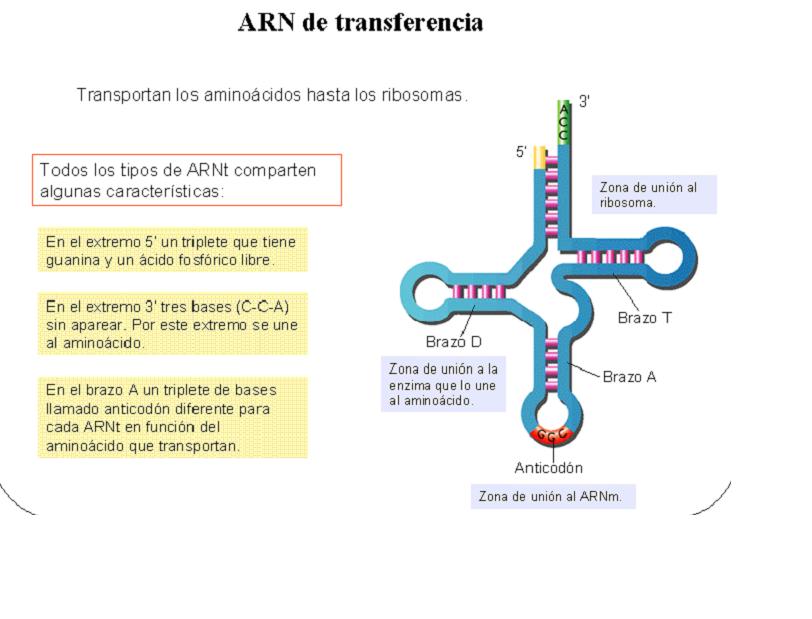
4.2. El ARN ribosómico. ARNr.

* Representa el 75-80 % del total de ARN celular pues posee una función estructural.
* Pm comprendido entre 500.000 y 1.700.000.
* Forma los ribosomas, en los que aparecen moléculas de ARNr de diferentes tamaños caracterizadas por sus coeficientes de sedimentación.
* La cadena adopta una estructura tridimensional compleja con zonas en doble hélice y bucles característicos.



4.3. El ARN transferente. ARNt.

* Representa un 15% del total del ARN celular.
* Pm de 25.000, con 73-93 nucleótidos.
* La única hebra de que consta su molécula presenta zonas con estructura secundaria, gracias a los enlaces por puentes de hidrógeno entre bases complementarias, lo que da lugar a una serie de brazos y bucles o asas.
* Las características estructurales de las moléculas de ARNt les permiten unirse a los ribosomas e interaccionar con la enzima que cataliza la formación del enlace peptídico.
* Entre estas características destacan:
  + Poseen una estructura con brazos en forma de trébol, que se pliega en el espacio a modo de L, debido al alto grado de apareamiento intracatenario mediante puentes de hidrógeno (60-70% de doble hélice).
  + La secuencia de bases del extremo 3' es siempre CCA y el aminoácido transportado se une al grupo -OH 3' de la adenosina terminal mediante su grupo carboxilo.
  + En el brazo A se sitúa el anticodón o triplete de bases complementario del codón del ARNm. Si un ARNt queda definido por su anticodón , existen 64 ARNt distintos. Un mismo aminoácido puede ser llevado por dos (y de hecho hasta por 6) ARNt diferentes, pero nunca un mismo ARNt puede unirse a dos aminoácidos diferentes.
  + En el brazo D se encuentra la zona de unión con la enzima que lo une al aa, aminoacil ARNt sintetasa.
  + En el brazo T se sitúa la zona de unión con el ribosoma durante la polimerización de la proteina



* 1. ARN nucleolar. ARNn.
* Se encuentra unido a diferentes proteínas formando el nucléolo.
* Se origina a partir de ciertos segmentos de ADN denominados región organizadora nucleolar.
* Una vez formado se fragmenta y da origen a los distintos tipos de ARNr.